



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 36 17 158 C 2

⑤① Int. CL<sup>5</sup>:  
**A 61 K 9/10**  
A 61 M 35/00  
A 61 F 13/02

②① Aktenzeichen: P 36 17 158.1-41  
②② Anmeldetag: 22. 5. 86  
④③ Offenlegungstag: 26. 11. 87  
④⑤ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 6. 10. 94

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:  
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,  
56567 Neuwied, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389  
Wesseling

⑦⑦ Erfinder:  
Guse, Günter, Dr., 2000 Hamburg, DE; Asmussen,  
Bodo, Dr., 2071 Ammerbek, DE; Borchert, Günter,  
2000 Hamburg, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 35 00 508 A1  
DE 34 32 573 A1  
DE 34 24 057 A1  
DE 33 33 444 A1  
DE 33 19 469 A1  
DE 33 15 272 A1  
DE 33 15 245 A1  
EP 01 77 329

US-Z: Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.75,  
No.7, July 1986, S.688-691;

⑤④ Transdermales Arzneimittel

DE 36 17 158 C 2

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales Arzneimittel, vorzugsweise in Form eines Pflasters, welches mindestens einen festen Wirk- oder Hilfsstoff oder mindestens einen Wirkstoff adsorbiert an einen festen Hilfsstoff als Suspension in einer viscosen, vorzugsweise klebenden Matrix enthält, sowie ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Suspension.

Transdermale Arzneimittel in Form von Pflastern sind an sich nicht neu, jedoch weisen die bisher bekannt gewordenen Ausführungsformen verschiedene Nachteile auf. Derartige transdermale Arzneimittel müssen im Prinzip die Funktionen Wirkstoffreservoir, Freisetzungsteuerung und Selbsthaftung auf der Haut erfüllen.

Aus Gründen einer einfacheren und wirtschaftlichen Herstellbarkeit sind dafür Systeme des sogenannten Matrixtyps besonders erwünscht, bei denen eine einzige Schicht ("Matrix") alle drei obengenannten Funktionen übernimmt.

Die Herstellung derartiger Systeme bereitet jedoch Schwierigkeiten, wenn mindestens ein fester Wirk- oder Hilfsstoff oder mindestens ein Wirkstoff adsorbiert an einen festen Hilfsstoff in Form einer Suspension in einer Matrix eingesetzt werden soll. Ein derartiges Vorgehen kann beispielsweise erforderlich sein, um die Kristallisation des Wirkstoffs in der Matrix zu verhindern, um den Wirkstoff besser handhabbar zu machen, wie z. B. im Falle des Glycerintrinitrats, oder wenn es sich um einen schwer löslichen Wirkstoff handelt (z. B. Moxonidin).

In solchen Fällen ist es bei den bisher bekanntgewordenen transdermalen Arzneimitteln nicht gelungen, pharmazeutische und klebtechnische Erfordernisse gleichermaßen befriedigend zu berücksichtigen. So steht die Korngröße der pharmazeutischen Wirk- oder Hilfsstoffe oft in einem Mißverhältnis zur Dicke der Matrix, mit der Folge, daß Wirkstoff- oder Hilfsstoff-Partikel über die hautseitige Oberfläche der Matrix hinausragen und deren Klebfähigkeit beeinträchtigen, womit zwangsläufig der sichere, vollflächige Hautkontakt und damit der geregelte Wirkstofftransport von der Matrix in die Haut gefährdet werden.

Zur Umgehung dieser Probleme schlägt die DE-OS 33 15 272 daher einen mehrschichtigen Aufbau mit getrennter Reservoir- und Haftklebeschicht vor, wobei in der Haftklebeschicht auf den Zusatz von (festen) Trägerstoffen verzichtet wird.

Ferner wird beobachtet, daß es bei Verwendung handelsüblicher pharmazeutischer Wirk- oder Hilfsstoffe zu Produktionsstörungen kommt, beispielsweise dadurch, daß diese nach dem Einmischen in die Lösung des Matrixpolymeren sedimentieren und somit zu einer Ungleichverteilung des Arzneistoffes führen. Auch tritt beim flächigen Anstreichen und anschließenden Trocknen arzneistoffhaltiger Polymermatrices bes. dann störende Blasenbildung auf, wenn die Wirkstoff- oder Hilfsstoffpartikel Lufteinschlüsse enthalten, die als Blasenkeime wirken.

Es ist bisher nicht befriedigend gelungen, diesen Schwierigkeiten, von denen einige beispielsweise auch in der EP-OS 13 606 beschrieben sind, dadurch zu entgegen, daß die Wirk- oder Hilfsstoffe vor dem Einmischen in die Matrix trocken zerkleinert wurden, entweder weil sie nicht mahlbar waren, beim Mahlen durch Temperatur- und Schereinwirkung Veränderungen erlitten, oder weil sie nach erfolgter Zerkleinerung Sekundäraggregate bildeten, die nicht redispergierbar waren.

Aufgabe der Erfindung war die Entwicklung eines transdermalen Arzneimittels, welches die vorher beschriebenen Nachteile vermeidet, sowie die Entwicklung eines Verfahrens, mit dem feste pharmazeutische Wirk- oder Hilfsstoffe bzw. an feste Hilfsstoffe adsorbierte Wirkstoffe in einem einzigen Arbeitsgang zerkleinert, benetzt, entlüftet und in einer Klebstoffmatrix suspendiert werden können, ohne unerwünschte Veränderungen durch Temperatur- oder Scherwirkung zu erleiden.

Es wurde gefunden, daß ein derartiges transdermales Arzneimittel in überraschend einfacher Weise erhalten werden kann, wenn die Suspension durch Naßmahlung in Gegenwart einer mittelviscosen Lösung der Klebstoffmatrix (oder bestimmter Bestandteile davon) hergestellt und in an sich bekannter Weise weiterverarbeitet wird, sofern der Mahlprozeß unter geringer Temperatur- und Scherbelastung in einer Mühle mit frei beweglichen Mahlkörpern abläuft. Insbesondere hat sich die herkömmliche Kugelmühle als vorzüglich geeignetes Instrument erwiesen, d. h. ein liegender, langsam rotierender Zylinder mit frei beweglichem Kugelbett. Um Abrieb und Produktverunreinigung zu minimieren, werden für pharmazeutische Zwecke Mahltrommeln und -kugeln aus Hartporzellan bevorzugt. Die Drehzahl wird so bemessen, daß die reibende Rollbewegung der Kugeln (cascading) stark ausgeprägt ist; als Richtwert kann  $n = 10/\sqrt{D_i}$  gelten ( $n$  = Drehzahl) in  $\text{min}^{-1}$ ;  $D_i$  = Trommel-Innendurchmesser in m). Dabei ist der Energieeintrag in die Mühle so gering, daß das Mahlgut nur unwesentlich erwärmt wird (von Raumtemperatur auf etwa 30°C).

Bei der Herstellung von Arzneistoffsuspensionen für transdermale Arzneimittel ist es häufig erforderlich, den pharmazeutischen Wirk- oder Hilfsstoff in einem hochviscosen Polymersystem gleichmäßig zu verteilen. Es kann dann zweckmäßig sein, nicht die gesamte Polymerphase in der Kugelmühle vorzulegen, sondern nur bestimmte Anteile davon, so daß während des Mahlprozesses eine mittlere Viscosität der fluiden Phase vorherrscht (vorzugsweise 100 bis 300, insbesondere 200  $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ). Würde die Naßmahlung ausschließlich in Gegenwart einer niederviscosen Flüssigkeit, also etwa eines organischen Lösungsmittels, ablaufen, so erhielte man unerwünscht hohen Abrieb von Trommel und Kugeln.

Für die bevorzugte Ausführungsform der Herstellung eines Nitropflasters mit dem Wirkstoff Glycerintrinitrat, der hier in beispielhafter und nicht einschränkender Weise genannt wird, ergibt sich eine zweckmäßige und besonders bevorzugte Aufteilung der Polymerkomponenten aus Beispiel 1.

Bei dem dort beschriebenen Prozeß gelingt es, die mittlere Korngröße des eingesetzten Milchsuckers (von anfänglich 80 My m) in der Kugelmühle binnen 16 Stunden auf 20 My m herabzusetzen. Gleichzeitig wird die Sedimentationsneigung der fertigen Zubereitung stark vermindert und die Entstehung harter, nicht mehr redispergierbarer Bodensätze, wie sie bei Verfahren nach dem Stand der Technik möglich ist, gänzlich ausgeschlossen.

Sowohl die Mahlwirkung als auch die Verbindung der Sedimentation können bei Bedarf in einer Ausführungsform der Erfindung noch dadurch begünstigt werden, daß man dem Kugelmühlenansatz kleine Mengen grenzflächenaktiver Stoffe zusetzt. In Betracht kommen beispielsweise Fettalkoholethoxilate, Sorbitanesterethoxilate und sulfatierte Ricinusöle in Mengen von etwa

0,2 bis 1 Gew.-% des Ansatzes.

Wünscht man einen besonders schnell ablaufenden Prozeß der Suspensionsbildung, so kann man gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung bei weniger Temperatur- und scherempfindlichen Systemen auch Mühlen mit höherem Energieeintrag verwenden wie beispielsweise die Rührwerkskugelmühle (Perlmühle), bei der eine Vorsuspension durch einen stehenden Zylinder gepumpt wird, in dem ein hochoberflächiges Rührorgan ein Kugelbett umwälzt.

Bei der beschriebenen Herstellung einer Suspension als Teilkomponente einer Nitropflaster-Streichmasse ist dagegen die Herstellung einer Vorsuspension entbehrlich. Dieser Prozeß gemäß der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung hat gleichzeitig noch einen gewichtigen Vorteil. Die vorzugsweise eingesetzte handelsübliche Verreibung von 10% Glycerintrinitrat und 90% Milchsüßholz fällt nach den in der Bundesrepublik Deutschland geltenden Vorschriften unter die Gefahrgruppe B der Unfallverhütungsvorschrift 41 der Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie (UVV 41) und unterliegt damit erhöhten Arbeitssicherheitsanforderungen. Die fertige Kugelmühlensuspension gehört dagegen zu den vereinfacht handhabbaren Stoffen der Gefahrgruppe C, und zwar auch dann noch, wenn sie völlig in Lösungsmitteln befreit ist. Somit wird in der Kugelmühle, die leicht inertisiert und fest verschlossen werden kann, unter schonenden Bedingungen, die sowohl für die Produkt- wie für die Arbeitssicherheit besonders günstig sind, eine handhabungssichere Glycerintrinitrat-Zubereitung erzeugt. Die Handhabungssicherheit kann bei Bedarf noch weiter dadurch erhöht werden, daß man einen Teil des Lösungsmittels (normalerweise n-Heptan) durch Toluol, Aceton oder Essigsäureethylester ersetzt.

Streichmassen für transdermale Arzneimittel des Matrixtyps, die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Suspension hergestellt sind, können in an sich bekannter Weise auf flächige Trägermaterialien aufgetragen und darauf getrocknet werden. Sie zeigen beim Trocknen, verglichen mit Streichmassen nach dem Stand der Technik, eine erheblich verminderte Tendenz zur Blasenbildung.

Die Klebeeigenschaften, d. h. die subjektiv empfundene Anhaftbarkeit (Soforthaftung, "Tack") und die Verklebungsfestigkeit auf der Haut während der üblichen Tragezeit von 24 Stunden oder mehr sind bei erfindungsgemäß hergestellten Pflastern deutlich besser als bei solchen nach dem Stand der Technik. Damit erfüllen die transdermalen Arzneimittel gemäß der vorliegenden Erfindung eine wesentliche Voraussetzung für den gleichmäßigen kontrollierten Wirkstofftransport aus der Pflastermatrix in die Haut.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele noch weiter erläutert, ohne sie auf die darin genannten Ausführungsformen zu beschränken. Die Abkürzung GT bedeutet Gewichtsteile.

#### Beispiel 1

In eine Hartporzellan-Kugelmühle werden folgende Stoffe nacheinander eingefüllt:

39,86 GT 60%ige Lösung von Polyisobuten

$M_v = 40\,000$  in n-Heptan

91,95 GT n-Heptan

6,43 GT 5%ige Lösung von Glycerintrinitrat in Neutralöl

1,03 GT sulfatiertes Ricinusöl

37,57 GT aliphatisches Kohlenwasserstoffharz, Erweichungspunkt R + K 97°C.

Die Mühle wird verschlossen und rotiert 1 Stunde, um den Inhalt zu homogenisieren. Sodann werden eingefüllt:

85,36 GT 10%ige Verreibung von Glycerintrinitrat auf Lactose

Die erneut verschlossene Mühle rotiert anschließend etwa 20 Stunden. Danach ist eine homogene gelbliche Suspension mit einer Viskosität von etwa 250 mPa · s entstanden. Durch Gravidometermessung wird gefunden, daß die Korngröße der Lactose von anfänglich 80 My m auf max. 25 My m herabgesetzt worden ist.

Die Suspension wird mit einer homogenen, viscosen, im Knetter hergestellten Lösung aus

41,37 GT Polyisobuten  $M_v = 2\,800\,000$   
33,95 GT 60%ige Lösung von Polyisobuten  
 $M_v = 40\,000$  in n-Heptan  
177,55 GT n-Heptan

durch Röhren vermischt. Dieses Gemisch ist eine streichfertige Selbstklebmasse, die in an sich bekannter Weise zur Herstellung eines selbstklebenden Pflasters mit Glycerintrinitrat verwendet werden kann.

#### Beispiel 2

Ein Copolymerisat aus

65 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat  
15 Gew.-% n-Butylacrylat  
20 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon

wird durch Lösungspolymerisation in Benzin/Aceton hergestellt (K-Wert 74,3).

249,4 g dieser Polymerisatlösung, deren Festkörpergehalt 39,7% beträgt, werden mit 1,0 g Moxonidin in einer Hartporzellan-Kugelmühle 24 Stunden lang vermahlen.

Es resultiert eine homogene, weitgehend sedimentationsfreie, streichfertige Wirkstoffsuspension.

#### Patentansprüche

1. Transdermales Arzneimittel, welches mindestens einen festen Wirk- oder Hilfsstoff oder mindestens einen Wirkstoff adsorbiert an einen festen Hilfsstoff als Suspension in einer viskosen Matrix enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung der Suspension durch Naßmahlung in Gegenwart einer mittelviscosen Lösung der Matrix oder bestimmter Bestandteile davon unter geringer Temperatur- und Scherbelastung erfolgt.
2. Transdermales Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Pflaster handelt.
3. Transdermales Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Matrix um eine Klebstoffmatrix handelt.
4. Transdermales Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Naßmahlung in einer Mühle mit frei beweglichen Mahlkörpern vorgenommen wird.

5. Transdermales Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die Suspension in einer Streichmasse auf einem flächigen Trägermaterial enthält.

6. Transdermales Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei Wirk- und Hilfsstoff um Glycerintrinitrat und Lactose handelt.

7. Transdermales Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem festen Wirkstoff um Moxonidin handelt.

8. Verfahren zur Herstellung einer Wirk- oder Hilfsstoff-Suspension für ein transdermales Arzneimittel gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Naßmahlung mindestens eines festen Wirk- oder Hilfsstoffs oder mindestens eines an einen festen Hilfsstoff adsorbierten Wirkstoffs in Gegenwart einer mittelviscosen Lösung der Matrix oder bestimmter Bestandteile davon, wobei der Mahlprozeß unter geringer Scher- und Temperaturbelastung in einer Mühle mit frei beweglichen Mahlkörpern erfolgt.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in einer Kugelmühle durchgeführt wird.

10. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß beim Mahlen geringe Mengen grenzflächenaktiver Stoffe zugesetzt werden.

30

35

40

45

50

55

60

65